Einfluß von Alter, Geschlecht und Billroth-Magen-Resektion auf die Kinetik von Dikaliumchlorazepat

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
Dieter Hollatz
aus Berlin

Bonn 1980

Einfluß von Alter, Geschlecht und Billroth-Magen-Resektion auf die Kinetik von Dikaliumchlorazepat

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
Dieter Hollatz
aus Berlin

Bonn 1980

Angefertigt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Bonn

1. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. H.R. Ochs
2. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. H. Kaulhausen

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Bonn
Direktor: Prof. Dr. H.J. DENGLER

meiner Frau Ingrid
und meinen Kindern

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	Einleitung	7
II.	Zur Geschichte der Entwicklung der Benzodiazepine	8
III.	Stoffwechsel und Wirkungsweise der Benzodiazepine	21
IV.	Vorteile der Benzodiazepine	26
V.	Pharmakokinetik von Dikalium-Chlorazepat	29
VI.	Gaschromatographische Analyse	37
VII.	Datenanalyse	40
VIII.	Ergebnisse	44
IX.	Diskussion	52
X.	Zusammenfassung	54
XI.	Literatur	56
XII.	Lebenslauf	66

I. Einleitung

Seit 10 Jahren ist Diazepam (Valium^{R}) das am meisten verschriebene Arzneimittel in der Bundesrepublik (58). Es ist Nachfolger von Chlordiazepoxid (Librium^{R}), dem ersten Medikament einer damals völlig neuen Stoffgruppe, den 1,4 Benzodiazepinen. Beide Medikamente enthalten als aktive Gruppe 1,4 Benzodiazepin, Valium^{R} das Diazepam (7-Chlor 1,3-Dihydro-1-Methyl-5-Phenyl-2H-1,4-Benzodiazepin) und Librium^{R} das Chlordiazepoxidhydrochlorid (7-Chlor-2-Methylamino-5-Phenyl-3H-1,4-Benzodiazepin 4-Oxid Hydrochlorid). Die Tranquillizer Librium^{R} und auch Valium^{R}erfreuten sich schon kurz nach ihrer Entwicklung durch die pharmazeutische Industrie und Zulassung für die Therapie einer großen Beliebtheit. Dieser Arzneimitteltyp hat sich seit 1963 insbesondere in der Behandlung von Angstzuständen und Neurosen, die auf psychosomatischen Störungen beruhen, durchgesetzt (58). Weiterhin wird die krampflösende und die muskelrelaxierende Wirkung therapeutisch genutzt. An der Entwicklung und Forschung der 1,4 Benzodiazepine ist im Verlauf der letzten 15 Jahre ständig weitergearbeitet worden, so daß inzwischen eine größere Anzahl weiterer Tranquillizer vom Benzodiazepintyp zur Verfügung steht. Dabei gelang es, die Verbindungen chemisch so zu modifizieren, daß einzelne Eigenschaften besonders hervorgehoben wurden, so daß heute eine Differentialtherapie mit verschiedenen Tranquillizern vom Benzodiazepintyp möglich ist.

II. Zur Geschichte der Entwicklung der Benzodiazepine

Die Geschichte der Tranquillizer vom 1,4 Benzodiazepin-Typ geht bis in die 50er Jahre zurück, als der Bedarf an diesem Arzneimitteltyp sich immer deutlicher abzeichnete. Unter diesem Eindruck forcierte insbesondere die Firma Hoffmann La Roche die Forschung auf diesem Gebiet. Den Chemikern wurde die Aufgabe gestellt, eine Substanz mit beruhigenden Eigenschaften zu synthetisieren, die eine gezieltere Wirkung und eine größere Verträglichkeit als die schon auf dem Markt vorhandenen Medikamente dieser Art aufwiesen. Die Entwicklung der Benzodiazepine ist eng mit dem Namen ihres Entdeckers, LEO STERNBACH, verbunden, der als junger Chemiker in den 30er Jahren in Krakau über Azo-Farbstoffe zur Gewebefärbung gearbeitet hatte (12, 13). Ca. 20 Jahre später nahm er die Arbeit an dieser Stoffgruppe in den Forschungslaboratorien der Firma Hoffmann La Roche in den USA wieder auf. Zu dieser Zeit interessierte ihn nicht die Entwicklung von Farbstoffen zur Gewebefärbung; er hoffte, jetzt ausgehend von den gleichen Verbindungen, ein neues Beruhigungsmittel zu finden, das nicht, wie es häufig gehandhabt wurde, in der Natur vorkommende Stoffe wie Alkaloide oder Hormone als Grundlage der chemischen Entwicklung hatte. Er beabsichtigte nicht die vorhandenen Tranquillizer in ihren Eigenschaften zu verbessern, da über die bis zu dieser Zeit bekannten Tranquillizer schon umfangreiche Arbeiten angefertigt wurden; z.B. von BERGER, LUDWIG und GORDON (7, 48, 16). Er hatte sich vorgenommen, eine chemische Verbindung zu synthetisieren, die bestimmte Strukturkriterien aufwies und den natürlichen biochemischen Verbindungen nahestand. Es sollte ein vollständig neuer Typ Tranquillizer gefunden werden und hierbei mit unbekannten chemischen Verbindungen gearbeitet werden, die folgende 4 Voraussetzungen erfüllten (58):

1. weitgehendst unerforscht;
2. leicht zu transformieren;
3. biochemisch aktiv;
4. einfach herzustellen.

Hierzu griff STERNBACH auf die chemischen Verbindungen zurück, mit denen er schon in seiner Krakauer Zeit versucht hatte, sie zur Herstellung von Azo-Farbstoffen zu gebrauchen, da sie ihm für seine Entwicklungsaufgabe besonders geeignet erschienen. In der Literatur der letzten 20 Jahre wies nichts darauf hin, daß über diese chemische Verbindung gearbeitet wurde (58). Somit war Punkt 1 der 4 Voraussetzungen (s. oben) erfüllt.

Die Herstellung ging von Aminoketonen (Abbildung 1) aus, die in Acylaminooxime (Abbildung 2) umgewandelt wurden und anschließend acyliert und dehydriert wurden.

An dieses Produkt (Abbildung 4 bzw. Abbildung 5) wurden durch Behandlung mit Säuren und sekundären Aminen basische Seitenketten angefügt. Es ergaben sich schließlich kristalline Verbindungen (Abbildung 6), die zu diesem Zeitpunkt von STERNBACH als Heptoxdiazine bezeichnet wurden (58, 12).

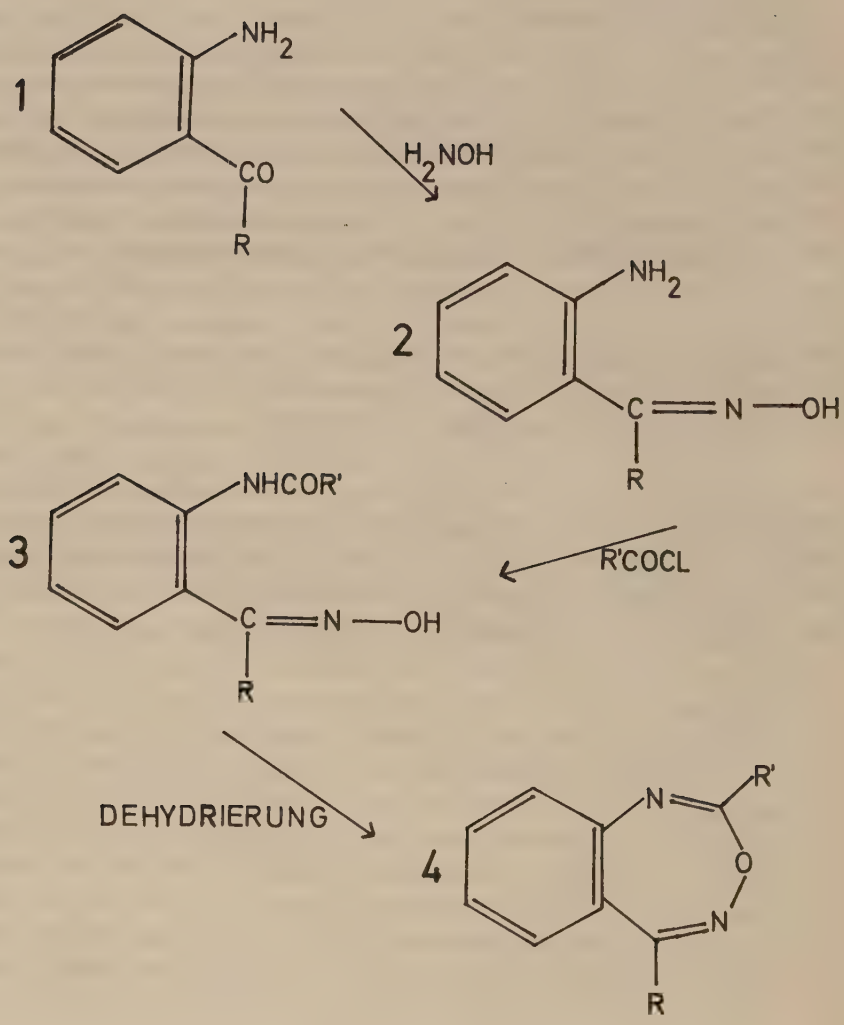

1
NH2
CO
R
H2NOH
2
NH2
C
N
OH
R
3
NHCOR'
C
N
OH
R
R'COCL
DEHYDRIERUNG
4
N
R'
O
N
R

Abb.: 1 - 4

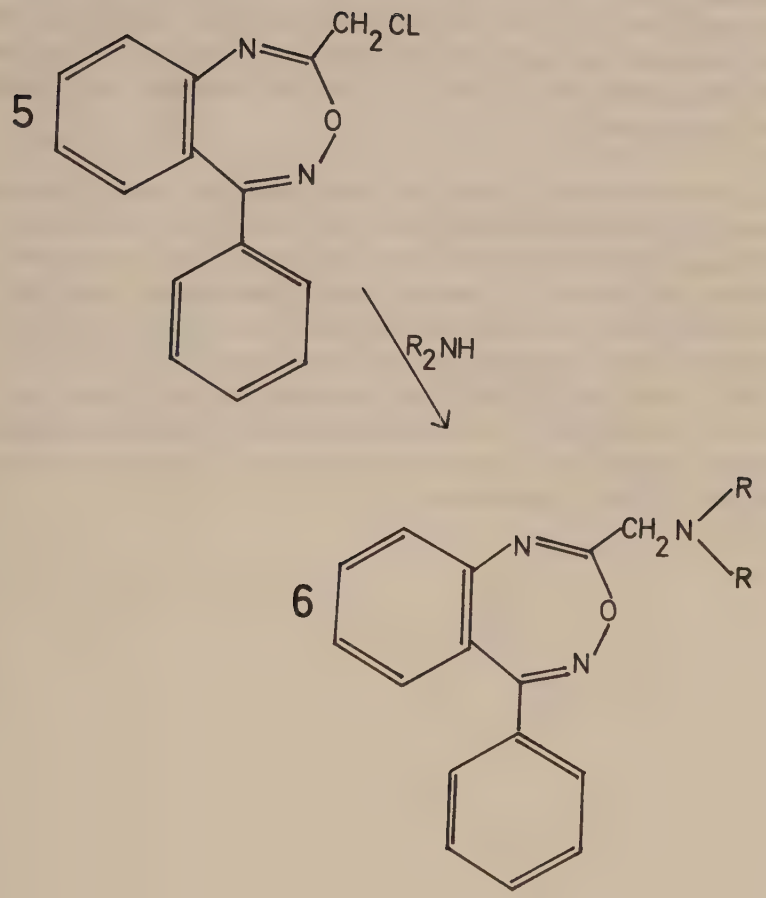


Abb.: 5 - 6

Sie hatten aber allesamt enttäuschende pharmakologische Ei genschaften, was STERNBACH nicht erwartete, da er sich von den basischen Gruppen biologische Aktivität versprach (58) Auch weitere Umwandlungen, wie das Entfernen des Sauerstof oder die Hydrierung in der 3,4 Position ergaben keine bess ren Ergebnisse (58, 59).

Als STERNBACH nach 2-jähriger Unterbrechung dieser Versuch reihe die Laboratorien im Jahre 1957 aufräumen ließ, um di Forschung an dieser Stoffgruppe zu beenden, fielen einem seiner Assitenten (E. Reader) einige hundert mg einer kristallinen Base und deren Hydrochlorid auf, die noch nicht pharmakologisch getestet waren. Sie waren schon vor 2 Jahr (1955) durch Behandlung einer kristallinen Verbindung vom unten aufgeführten Typ (Abbildung 7) mit Methylamin hergestellt worden (58). Sie wurden damals aus Zeitgründen nich pharmakologisch untersucht.

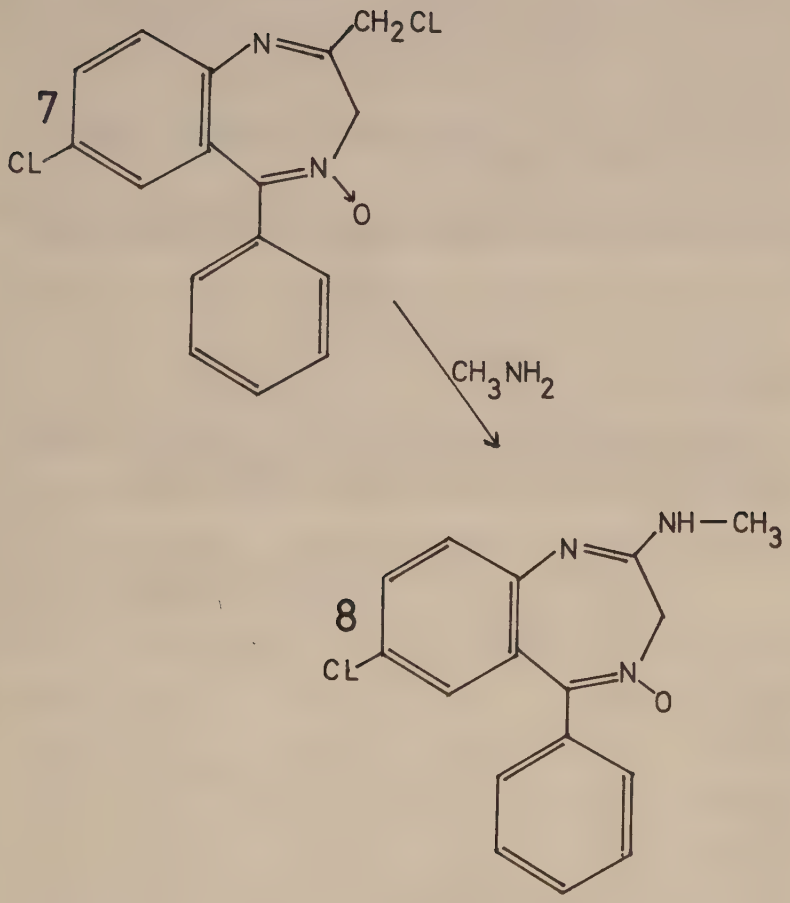


Abb.: 7 - 8

Die jetzige pharmakologische Untersuchung ergab nicht das von allen erwartete negative Ergebnis, sondern die Substanz zeigte völlig überraschend, daß sie offensichtlich bessere Eigenschaften besaß, als die Chlorpromazine, Meprobamate und Phenobarbitale (60, 61, 44).
Die Versuchstiere waren Mäuse, außer bei Versuch 3, der an Katzen durchgeführt wurde.
Die untenstehende Tabelle (Tab. 1) zeigt die ersten Ergebnisse, die STERNBACH von seinem Pharmakologen vorgelegt wurden. (62).

Tabelle 1:

Die pharmakologischen Eigenschaften von 1) Neue Verbindung, 2) Meprobamat, 3) Chlorpromazin und 4) Phenobarbital

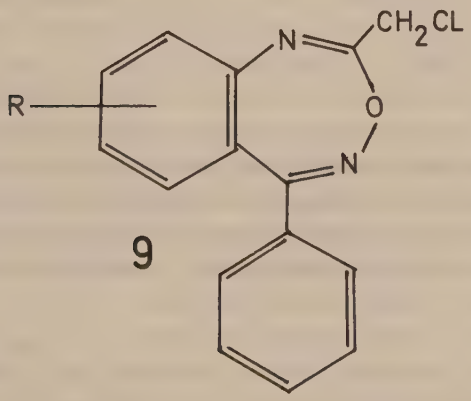
Verbindung	Muskelrelaxierung, Sedierung	Dämpfung	Muskelrelaxierung, (Katze)	Antikonvulsive Tests Pentylentetrazol	Elektroschock max.	Elektroschock min.
1) Neue Verbindung	100	40	2	18	92	150
2) Meprobamat	250	250	100	150	200	167
3) Chlorpromazin	17	20	2,5	42	150	600
4) Phenobarbital	120	80	10	75	18	90

Angaben in mg/kg bei oraler Gabe.

Die neue Substanz war muskelrelaxierend, antikonvulsiv, besaß keine echten Eigenschaften eines Hypnotikums und wirkte nicht auf das autonome Nervensystem. Weiter stellte STERNBACH auch die geringe Toxizität für den Organismus (620 mg/kg p.o. bei Mäusen), die typisch für diese Gruppe ist, heraus (58). So gelang es durch Zufall, das von ihm lange gesuchte "Produkt mit tranquillisierenden Wirkungen" zu entdecken.

Chemische und pharmakologische Stellung der Benzodiazepine.

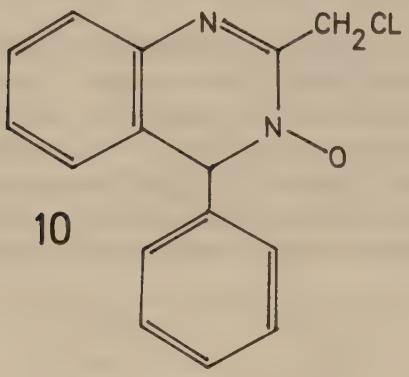
Anfänglich wurde die von RIED und STAHLHOFEN im Jahr 1954 erneut postulierte Strukturformel (Abbildung 4) übernommen. Sie sahen das Reaktionsprodukt (Abbildung 4) der Logik folgend, als ein Heptoxdiazin an (58, 45). Auch andere Autoren [AUWERS 1924 (5, 6) und BISCHLER 1893 (9)] kamen nach eingehenden Untersuchungen zu gleichen Ergebnissen und bestätigten die Heptoxdiazinstruktur (Abbildung 9) bzw. stellten sie auf.



9

Abb.: 9

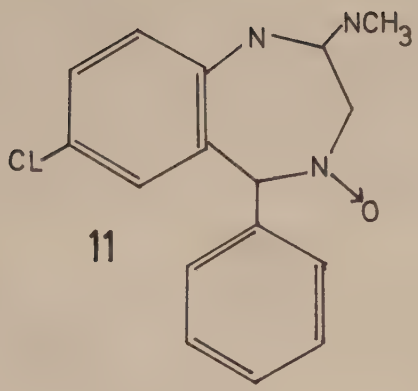
Anläßlich der Synthese, die STERNBACH durchführte, ergaben sich Fragen in Bezug auf die tatsächliche Struktur der synthetisierten Verbindung. Aus zusätzlichen Versuchsreihen folgerte STERNBACH, daß der Sauerstoff nicht mit in das Ringsystem eingebaut sein konnte. Die hergestellten Substanzen waren also keine Heptoxdiazine, sondern Quinazolin-3-oxyde mit der Struktur, die sich wie folgt darstellt (58, 59):



10

Abb.: 10

Hieraus entstanden durch Reaktion mit Methylamin Methylaminodiazepoxyde. Sie wurden in der ersten Zeit nach ihrer Herstellung von STERNBACH noch als Quinazolin-3-oxyde angesehen. Da das UV und IR Spectrum jedoch vollkommen anders war als das des Ausgangsmaterials (Quinazolinen), war man sich über die wirkliche Struktur nicht im klaren (58).
Mit Gewichtsanalysen, aufspaltenden Versuchen und anderen klassischen Methoden fand man heraus, daß sich die Quinazolin-3-oxyde zu Benzodiazepin-4-oxyden umwandelten (58, 63). Die Struktur der Benzodiazepin-4-oxyde ist aus Abbildung 11 zu ersehen:



11

Abb.: 11

Nachdem die Strukturformel der Benzodiazepine feststand, wurde der Reaktionsablauf bei der Umbildung von Quinazolin-3-oxyden zu Benzodiazepin-4-oxyden untersucht. STERNBACH fand, daß die Reaktion in folgender Weise abläuft: das Methylamin ersetzt nicht, wie man erwarten könnte, das reaktive Chlor, sondern greift das Quinazolin-N-oxyd-molekül (Abbildung 12) in der positiv geladenen 2er Position an - es entsteht ein Zwischenprodukt (Abbildung 13). Dies wird dann endgültig über einen weiteren Zwischenschritt (Abbildung 14) in ein 1,4 Benzodiazepin umgewandelt (Abbildung 15) (58).

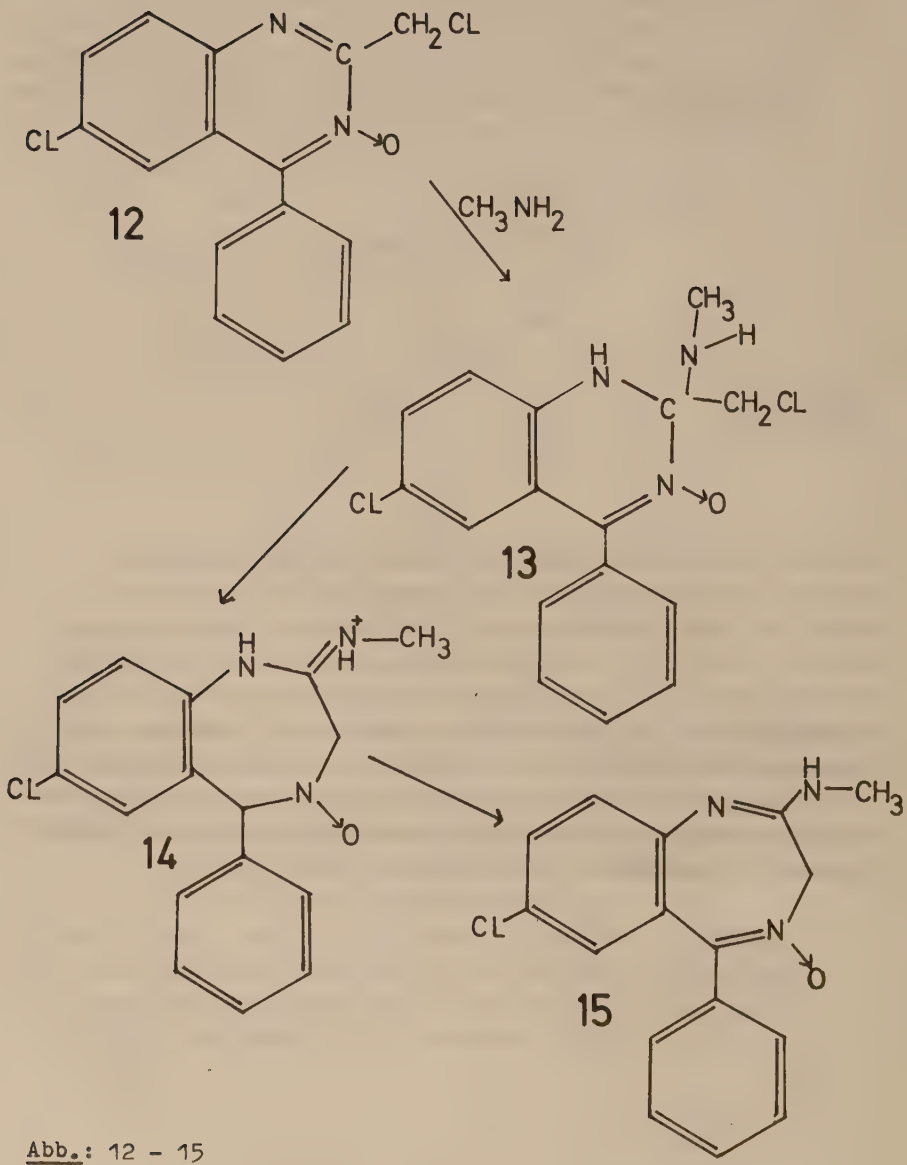

CL
N
C
CH2 CL
N
O
12
CH3 NH2
CH3
H
N
H
N
C
CH2 CL
CL
N
O
13
H
N
N
H
CH3
CL
N
O
14
H
N
CH3
N
CL
N
O
15

Abb.: 12 - 15

Die Benzodiazepine kamen 1960 nach umfangreichen klinischen Tests zur Registrierung (60). Der ursprüngliche Name Methylaminodiazepoxyd, der schon 1958 zum Patent angemeldet war (64), wurde später in Chlordiazepoxyd (Librium^{R}) geändert. Es gelang STERNBACH und seinen Mitarbeitern in kürzester Zeit, ein bedeutendes Arzneimittel zu entdecken: zwischen den ersten pharmakologischen Tests und der Markteinführung lagen ca. 2 1/2 Jahre.

Ausgehend von Librium entstanden in dieser Arzneistoffgruppe der Benzodiazepine umfangreiche Weiterentwicklungen. Alle folgenden Produkte hatten, ebenso wie Librium, gute "tranquillisierende Eigenschaften". In weiteren Studien stellte STERNBACH heraus, daß die Wirkung der Benzodiazepine durch das 1,4 Benzodiazepinringsystem, das Chloratom in 7er Position und durch die Phenylgruppe in 5er Stellung hervorgerufen wird (60, 57, 65).

Die Tranquillizer im eigentlichen Sinne sind Wirkstoffe, die keine antipsychotische Wirkung besitzen wie die Neuroleptika oder Thymoleptika. Es läßt sich mit ihnen keine stimmungsaufhellende Wirkung erreichen. Sie wirken angstlösend, beruhigend und affektiv entspannend. Die zentral dämpfenden Effekte treten erst bei hoher Dosierung auf und nicht, wie bei den Sedativa, schon nach geringen Mengen. Falls Schlafstörungen auf Angst- und Spannungszuständen begründet sind, lassen sich diese ebenfalls mit Anxiolytika behandeln.

Die Tranquillantien bzw. Anxiolytika lassen sich nach chemischen Gesichtspunkten in 4 Gruppen einteilen. Die 4 unten aufgeführten Stoffgruppen gehören zu den vegetativ indifferenten Verbindungen (HOLLISTER), d.h., sie haben keine Nebenwirkungen auf die vegetativen Funktionen (29).

1. Carbaminsäure-Derivate
2. Diphenylmethan-Derivate
3. Tri- und tetracyclische Verbindungen
4. Benzodiazeptine.

Hiervon stellen die Benzodiazepine heute die bedeutendste Stoffgruppe innerhalb der Tranquillizer dar.

III. Stoffwechsel und Wirkungsweise

Die heute bekannten Benzodiazepine sind chemisch nahe miteinander verwandt.
Im Körper entstehen aus den verschiedenen Substanzen ähnliche Metabolite, mit zum Teil langer Halbwertzeit. Dies sei am Beispiel von Chlorazepat erläutert. Chlorazepat wird in kurzer Zeit zu Desmethyldiazepam (Dmdz) umgewandelt und anschließend durch Hydroxilierung in Oxazepam überführt (1, 19). Erst das Oxazepam wird durch Konjugation biologisch inaktiviert.
Der Umwandlungsschritt von Dmdz zu Oxazepam läuft langsamer ab, als die Bildung von Dmdz, so daß bei täglicher Gabe mit einer Kumulation von Dmdz zu rechnen ist.
Den gleichen Stoffwechsel durchlaufen auch andere Benzodiazepine wie z.B. Diazepam, Medazepam, Praxazepam, Chlordiazepoxyd (34).

Legende zu Abbildung 16 (folgende Seite)

1 = Chlordiazepoxyd
2 = Medazepam
3 = Demoxazepam
4 = Diazepam
5 = Prazepam
6 = Chlorazepat
7 = 1-Desmethyldiazepam
8 = Oxazepam

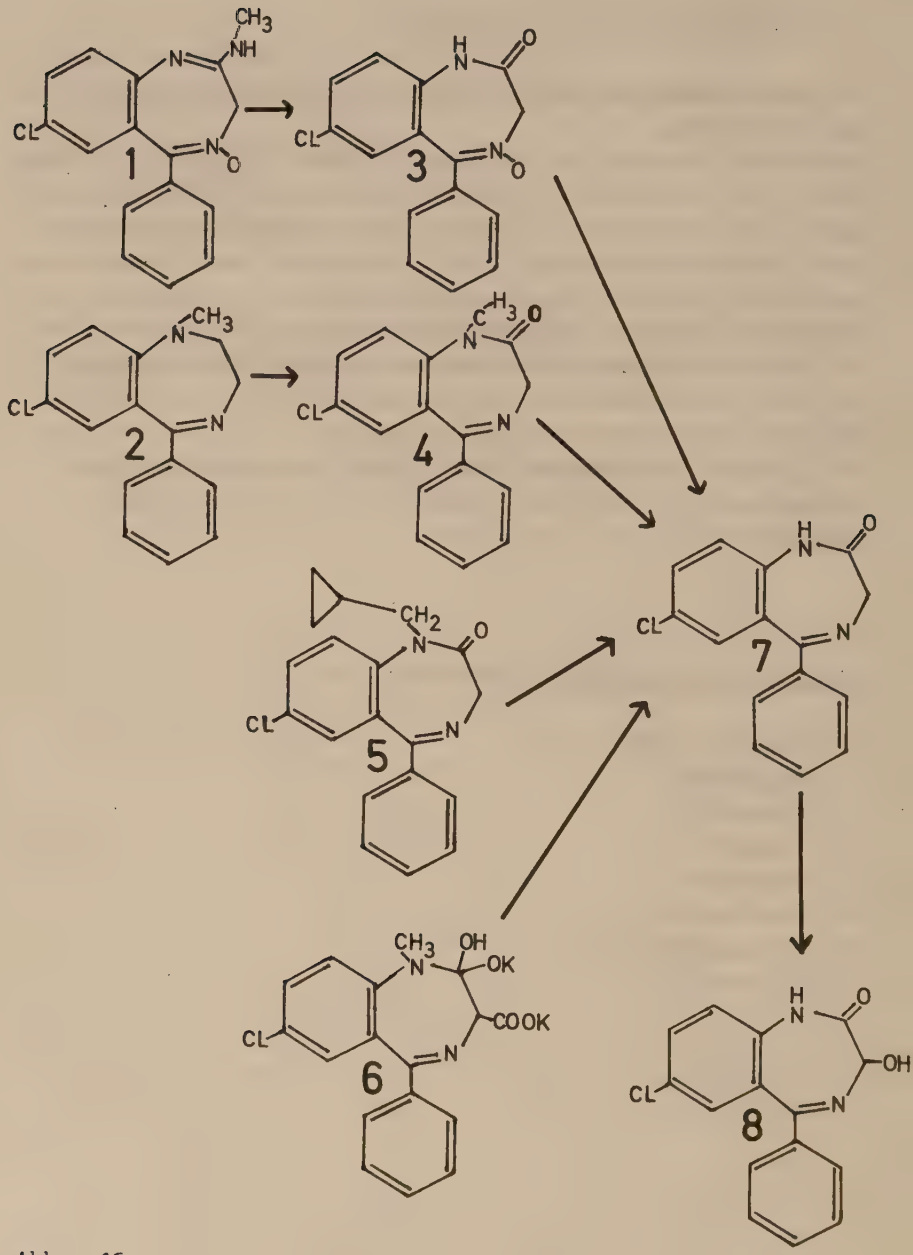

CH3
NH
N
O
CL
1
H
N
O
CL
3
N
CH3
CL
2
CH3
N
O
CL
4
CH2
N
O
CL
5
H
N
O
CL
7
CH3
N
OH
OK
COOK
CL
6
H
N
O
OH
CL
8

Abb.: 16

Aus diesem Schema (Abbildung 16) über den Stoffwechsel ist deutlich ersichtlich, daß einige der Benzodiazepine bzw. deren Metabolite im Körper angereichert werden können, wenn nicht die pro Zeiteinheit zugeführte Menge bei der Dauermedikation entsprechend gering gehalten wird.

Die Tranquillantien, auch Anxiolytika genannt, vermögen Zwangsvorstellungen zu dämpfen und Angst- und Spannungszustände zu lösen. Sie wirken beruhigend, muskelrelaxierend und teilweise antikonvulsiv (26, 27). Dagegen sind sie nicht angezeigt, um von Patienten nicht bewältigte Probleme zu beseitigen. Falls als Ursache einer Schlafstörung Angst- und Spannungszustände anzusehen sind, können die Tranquillizer auch als Schlafmittel verwandt werden, dienen dann aber hauptsächlich zur Schlafanbahnung (26). Die "minor tranquillizers" eignen sich nur zur Einleitung und Durchführung einer Psychotherapie bei Spannungszuständen infolge neurotischer Störungen. Wenn dagegen ein psychotisches Grundleiden vorliegt, führt die Therapie mit Anxiolytika nicht zum Erfolg. Die anxiolytische Wirkung scheint vornehmlich in der Formatio reticularis und im Limbischen System nachweisbar. Hier sind verminderte elektrische Aktivitäten nach Gabe von Tranquillizern gemessen worden (34). Dies bedeutet, daß das Limbische System, im allgemeinen für das "Befinden" verantwortlich gemacht, eine geringere Aktivität zeigt. Daher gelingt es äußeren Reizen nicht, die sonst von ihnen hervorgerufene Wirkung in vollem Umfang zu entfalten; der Patient empfindet seine Umwelteindrücke distanzierter. Außerdem wird die Überleitung psychischer Alterationen zum vegetativen Nervensystem in irgendeiner, bisher noch ungeklärten Weise, gehemmt. Diese Erscheinung wird als "psychovegetative Entkopplung" bezeichnet (35,34). In höheren Dosen hemmen die Benzodiazepine die interneuronale Ausbreitung ganz allgemein. Dies wirkt sich hauptsächlich auf die Motorik und Sensorik aus und wird therapeutisch beim Status epilepticus, tetanischen, spastischen und athetotischen Zuständen ausgenutzt (34, 27). Weitere Wirkungen der "minor tranquillizers" sind die muskelrelaxierenden Effekte.

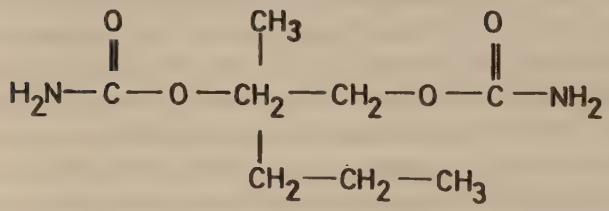
Hierzu zeigte SNYDER einige Wirkungsmechanismen, auf denen wahrscheinlich die muskelrelaxierenden und antikonvulsiven Wirkungen beruhen (55). Benzodiazepine sollen sich besonders an inhibitorischen Synapsen des Rückenmarks und Hirnstamms, die Glycin als Neurotransmitter aufweisen, verstärkt nachweisen lassen. Weiterhin fand er, daß sie inhibitorische Synapsen mit der Überträgersubstanz Gammaaminobuttersäure aktivieren. Daher ist man heute der Ansicht, daß die oben aufgeführten und nachgewiesenen Mechanismen zumindest an der muskelrelaxierenden und antikonvulsiven Wirkungskomponente der Benzodiazepine beteiligt sind. Die aufgeführten Effekte der Anxiolytika vom Benzodiazepintyp konnten durch Tierversuche nachgewiesen werden (39, 10, 69). Die agressolytische Wirkung wird mittels des "fighting mice" Test dokumentiert. Männliche Ratten werden durch Stromstöße, die in das Bodengitter des Käfigs geleitet werden, zur Kampfhaltung und zu Agressionen gezwungen. Diese Erscheinungen gehen unter der Gabe von Anxiolytika deutlich zurück (39, 10, 69). Eine muskelrelaxierende Wirkung wird im allgemeinen nach der Rota-Rod Methode festgestellt; dabei wird gemessen, wieviele der Versuchstiere innerhalb einer vorgeschriebenen Zeit vom Drehstab herunterfallen (39, 10, 69).
Die durch Elektroschock oder Strychnin bzw. Pentylentetrazol ausgelösten Krämpfe werden nach Medikation mit Tranquillizern deutlich unterdrückt; dies bestätigt die antikonvulsive Wirkung (39, 10, 69). Die Lösung von Spannungs- und Angstzuständen läßt sich durch den Konflikttest nach GELLER und SEIFTER nachweisen (39, 10, 69). Versuchstiere werden durch Stromstöße als "Strafe" an der Futterbeschaffung gehindert. Die Benzodiazepine bewirken bei den Tieren, daß sie sich trotz des zu erwartenden Stromstoßes ihr Futter beschaffen.
Die im Tierversuch gewonnenen Ergebnisse lassen sich nicht ohne Einschränkung auf den Menschen übertragen. Dennoch können daraus Schlüsse auf die Wirkung dieses Pharmakons beim Menschen gezogen werden.

Nebenwirkungen

Die "minor tranquillizers" zeigen nicht nur die therapeutisch erwünschten Wirkungen, sondern beeinflussen die Psyche, so daß sich Gleichgültigkeit gegenüber allen Reizen zeigt. Die geistige Leistungsfähigkeit nimmt ab und das Reaktionsvermögen wird infolge einer extrapyramidalen Bewegungshemmung verlangsamt (26, 27). Die Gefahr der Kumulation bei einer Dauermedikation wurde oben erwähnt. Bei längerer Einnahme kann auch eine Arzneimittelabhängigkeit entstehen, die sich in Entzugssymptomen wie Schlafstörungen nach Absetzen zeigt. Die Substanzen können in den fetalen Kreislauf übertreten und dort, besonders wenn sie zum Zeitpunkt der Geburt gegeben werden, eine Apnoe des Kindes hervorrufen (34). Eine Gefahr besteht auch in der Kombination mit Alkohol. In diesem Falle zeigt sich oft eine äußerst stark erhöhte Wirkung der Tranquillizer (34). In hohen Dosen können Schwindel, Obstipation, Libidoverlust, Menstruationsstörungen und andere Folgen eintreten (34). Dagegen zeigen sich kaum Nebenwirkungen an Herz und Kreislauf (68). Selten sind auch allergische Reaktionen zu beobachten (34).

IV. Vorteile der Benzodiazepine

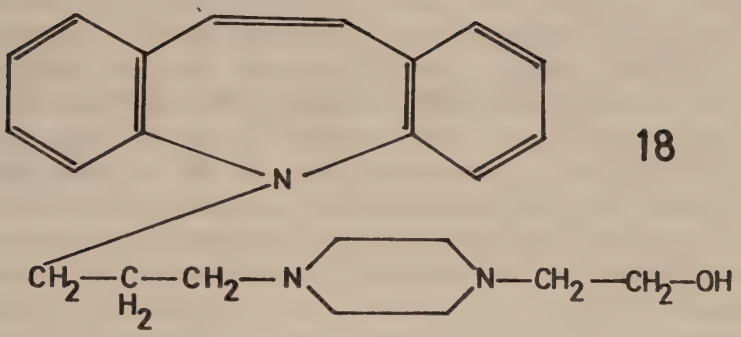
Die Vorteile der Benzodiazepine gegenüber anderen Stoffgruppen mit tranquillisierender Wirkung beruhen auf mehreren Eigenschaften. Die Carbaminsäure-Derivate mit ihrem Hauptvertreter Meprobamat (Abbildung 17) haben zwar eine gute muskelrelaxierende und angstlösende Wirkung, sind aber im Gegensatz zu anderen Tranquillizern nicht für eine Langzeittherapie angezeigt. Bei dieser Stoffgruppe besteht ein hohes Risiko der Abhängigkeit und der Intoxikation (34, 40, 39).



17

Abb.: 17

Die Tri- und Tetracyclischen Verbindungen wie z.B. Opipramol (Abbildung 18) wirken wie andere Tranquillizer angstlösend, stimmungsaufhellend und muskelrelaxierend. Zusätzlich treten aber noch, besonders zu Behandlungsbeginn, Blutdrucksenkungen auf. Mundtrockenheit und Müdigkeit sind ebenfalls zu erwähnen. Die Herzschlagfrequenz wird bei Einnahme dieser Pharmaka deutlich erhöht (34, 40, 39). Aufgrund dieser Nebenwirkungen auf das Herz- und Kreislaufsystem ergeben sich klare Einschränkungen der Indikation dieser Stoffgruppe der Tranquillizer.



18

Abb.: 18

Die Tranquillizer der Diphenylmethangruppe wie z.B. Hydroxyzin (Abbildung 19) haben nicht die Bedeutung erlangt wie die Benzodiazepine. Sie haben etwa gleiche Wirkung wie die Benzodiazepine und zeigen in therapeutischen Dosen keine bedeutenden Nebenwirkungen (34). Sie werden vor allem bei psychovegetativen Störungen, Spannungs- und Unruhezuständen, die nicht psychotisch bedingt sind, angewandt.

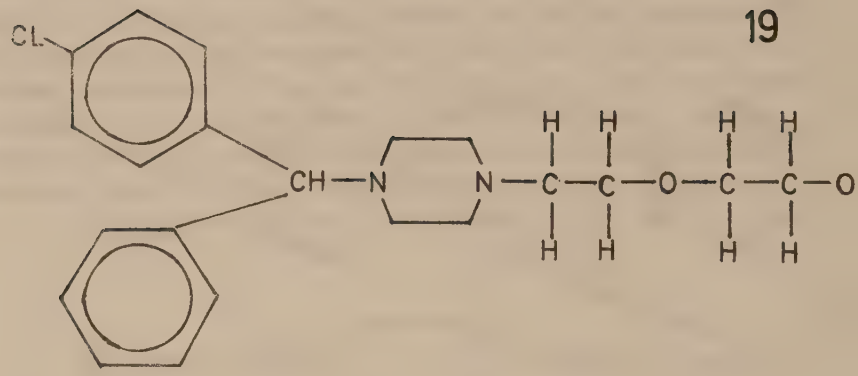


Abb.: 19

Ein Vorteil der Benzodiazepine ist nicht allein in ihrer guten Wirkung bei gleichzeitig geringen Nebenwirkungen zu sehen; ein Suizid mit Benzodiazepinen allein ist praktisch nicht möglich.

V. Pharmakokinetik von Dikalium-Chlorazepat

Dikalium-Chlorazepat (DC) ist ein in der klinischen Praxis häufig verwendetes Benzodiazepin-Derivat (17, 18). DC scheint nach bisherigen Untersuchungen im Magen einer säureabhängigen Hydrolyse und Dekarboxylierung zu unterliegen, wobei Dmdz, ein weiteres Benzodiazepin-Derivat entsteht (1, 19, 50). Dmdz erreicht dann den Kreislauf und ist wahrscheinlich für die klinische, angstreduzierende Wirkung verantwortlich. In früheren Studien konnte gezeigt werden, daß die gemeinsame Verabreichung von DC und Natriumkarbonat (2) oder von säurereduzierenden Medikamenten (50) Geschwindigkeit und Ausmaß der Absorption von Dmdz vermindert, möglicherweise, weil die Reduktion von Magensäure die Umsetzung von DC zu Dmdz verringert. Da Krankheitsbilder, die mit einer Verminderung der Magensäuresekretion einhergehen, eine ähnliche Auswirkung haben können (56), prüften wir die Absorption von Dmdz nach oraler Gabe von DC bei Patienten mit einer Gastrektomie nach Billroth I oder II im Vergleich zu jungen und älteren Kontrollgruppen mit intaktem Gastrointestinaltrakt.

Methodik

Versuchspersonen

24 männliche Versuchspersonen nahmen freiwillig an der Studie teil, nachdem sie über den Sinn des Versuchs informiert worden waren und eingewilligt hatten. Alter, Größe, Gewicht dieser Personen gehen aus Tabelle 2 hervor.
6 von ihnen gehörten zur jungen Kontrollgruppe (Durchschnittsalter 24 Jahre) und waren gesund. Die 8 älteren Kontrollpersonen (Durchschnittsalter 66,5 Jahre) waren Patienten ohne gastrointestinale Krankheiten, die aufgrund anderer aufgetretener Krankheitsbilder oder zu diagnostischen Zwecken (Kontrolle eines essentiellen Hochdrucks in zwei Fällen, Ersatz der Mitralklappe in einem, Krampfadern der unteren Extremitäten in zwei, Herzarrhythmie in einem, Schmerzen im Bereich

Tabelle 2:

Laufende Nummer	Initialen	Alter	Größe (cm)	Geschlecht	Gewicht (kg)
	Patienten mit Gastrektomie nach Billroth I				
1	K.M.	68	175	m	65,0
30	E.O.	61	184	m	83,0
33	L.F.	60	172	m	73,0
	Patienten mit Gastrektomie nach Billroth II				
2	E.M.	64	170	m	66,5
4	D.T.	36	175	m	79,0
5	I.F.	68	184	m	66,5
6	A.K.	52	175	m	77,0
15	L.S.	65	170	m	64,0
20	M.B.	41	178	m	60,3
31	U.N.	44	174	m	72,5
	$\bar{X}$	55,9			
	S	11,7			
	SEM	3,7			

Legende: m = männlich
$\bar{X}$ = Mittelwert
S = Standard-Deviation
SEM = mittlere Abweichung vom Mittelwert

Tabelle 2: (Fortsetzung)

Laufende Nummer	Initalen	Alter	Größe (cm)	Geschlecht	Gewicht (kg)
		Vergleichsgruppe der älteren Versuchspersonen			
14	P.F.	66	171	m	74,3
16	H.H.	50	172	m	75,5
27	A.W.	77	165	m	76,0
36	H.R.	58	172	m	74,3
202	S.H.	72	169	m	82,0
203	P.S.	72	178	m	57,0
204	C.H.	75	172	m	65,7
206	T.D.	62	175	m	77,5
	$\bar{X}$	66,5			
	S	9,3			
	SEM	3,3			
		Patient mit perniciöser Anämie			
32	B.A.	64	165	w	83,4

Legende: m = männlich
w = weiblich
$\bar{X}$ = Mittelwert
S = Standard-Deviation
SEM = mittlere Abweichung vom Mittelwert

Tabelle 2: (Fortsetzung)

Laufende Nummer	Initialen	Alter	Größe (cm)	Geschlecht	Gewicht (kg)
	Vergleichsgruppe der jüngeren Versuchspersonen				
7	I.K.	20	171	m	65,0
8	H.L.	25	182	m	78,0
9	R.M.	25	160	w	49,0
10	I.H.	24	193	m	80,5
11	B.H.	23	164	w	47,0
12	W.R.	26	177	m	68,0
18	D.H.	23	185	m	65,0
19	U.F.	22	170	w	60,0
21	N.B.	24	178	m	65,0
22	A.H.	21	170	w	65,0
	$\bar{X}$	23,7			
	S	2,1			
	SEM	0,8			

Legende: m = männlich
w = weiblich
$\bar{X}$ = Mittelwert
S = Standard-Deviation
SEM = mittlere Abweichung vom Mittelwert

der Lendenwirbelsäule in einem und Herzkatheterisierung in einem weiteren Fall) im Krankenhaus lagen. Bei diesen Patienten wurde der Versuch kurz vor der Entlassung durchgeführt, als das Krankheitsbild völlig kompensiert war. Die Billroth-Operation der Patienten (Durchschnittsalter 56 Jahre) lag zum Zeitpunkt des Versuchs mindestens 2 Jahre zurück. Keiner der Patienten war bettlägrig. Alle waren gesund und ohne Anhalt eines wiederaufgetretenen Magenulcus oder eines Malabsorptionssyndroms. Die Patienten hatten sich eine Woche vor dem Versuch einer postoperativen Nachuntersuchung unterzogen, die eine fiberoptische Endoskopie des Magens, eine Stufenbiopsie der Magenschleimhaut und eine Magen-Darm-Passage einschloß. Diese Untersuchungen zeigten nur die erwarteten anatomischen Residuen der Operation. Alle 24 Testpersonen wiesen eine normale Nierenfunktion und normale Laborwerte auf (Tabelle 3), einschließlich einer normalen Serumelektrophorese und der üblichen biochemischen Leberfunktionsteste.

Bei 3 der älteren Kontrollpersonen und 8 der 10 Gastrektomiepatienten konnte die basale und histaminstimulierbare Magensäuresekretion bestimmt werden. Alle 3 älteren Kontrollpersonen und 2 der Gastrektomiepatienten zeigten eine normale basale und stimulierbare Säuresekretion. Bei 2 der Gastrektomiepatienten konnte nur nach Stimulation mit Histamin Säure nachgewiesen werden. 4 der Gastrektomiepatienten schließlich sonderten weder unter basalen Bedingungen noch unter Stimulation Säure ab.

Im begrenzten Umfang konnten auch Versuche an weiblichen Probanden durchgeführt werden. Diese schlossen 4 gesunde Kontrollpersonen im Alter von 21 bis 25 Jahren und eine 64 Jahre alte Frau mit durch Biopsie nachgewiesener perniciöser Anämie ein, bei der auch unter Histaminstimulation keine Magensäure gebildet wurde.

Tabelle 3:

Globulin (g/100ml)	Gesamt-eiweiß (g/100ml)	GOT	GPT	AP	SP	Harn-stoff	laufende Nummer
3,4	6,8	12	11	214	7	16	1
3,03	7,5	11	7	127	6	18	2
2,5	8,1	15	29	124	8,1	18	4
3,25	7,3	14	9	107	10,2	17	5
2,15	7,1	18	11	136	6,4	18	6
2,36	7,4	10	8	142	11,1	13	7
2,56	7,8	12	18	167	9	19	8
2,1	6,9	14	15	100	7,8	16	9
2,19	7,3	6	9	82	6,5	16	10
2,49	7,8	17	34	193		21	11
1,83	6,7	12	7	153	7,1	20	12
2,5	6,4	9	9	128	8,2	19	14
2,11	6,6	9	11	135	7,1	26	15
3,25	7,8	10	5	131	11,1	17	16
2,48	8,0	8	11	106	6,6	18	18
1,99	7,1	13	12	64	10,1	29	19
2,11	6,7	14	19	274	6,5	14	20
2,27	8,1	13	16	138	7,6	18	21
1,94	7,4	12	7	71	6,1	18	22

Tabelle 3: (Fortsetzung)

Globulin (g/100ml)	Gesamt-eiweiß (g/100ml)	GOT	GPT	AP	SP	Harn-stoff	laufende Nummer
2,9	5,7	23	22	191	7,2	44	27
2,78	6,4	14	11	95	6	19	30
3,13	6,5	11	13	191	9	15	31
3,27	7,1	10	5	82	9	13	32
2,89	6,8	11	10	132	6,2	25	33
3,09	8,1	12	24	181	7,2	15	36
2,64	7,9	11	13	162	7	16	202
2,94	7,2	16	14	144	8,2	18	203
2,2	6,8	14	12	131	6,5	17	204
3,01	7,4	12	9	134	7,9	19	206

GOT = Glutamat Oxalat Transaminase
GPT = Glutamat Pyruvat Transaminase
AP = Alkalische Phosphatase
SP = Saure Phosphatase

Versuchsablauf

Alle Versuchspersonen nahmen nach nächtlichem Fasten eine 20mg-Kapsel Dikaliumchlorazepat[+] mit 100 ml Wasser ein. Venöse Blutproben wurden vor Einnahme der Tablette und zu folgenden Zeitpunkten nach der Einnahme über eine Schmetterlingskanüle oder durch separate Venenpunktion entnommen: 0,25; 0,5; 0,75; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0; 4,0; 6,0; 8,0; 12,0; 18,0; 24,0; 30,0; 36,0 und 48 Stunden. Die geronnenen Blutproben wurden zentrifugiert, das Serum abgetrennt und bis zum Zeitpunkt der Analyse bei -20° eingefroren.

Die Serumkonzentrationen von Desmethyldiazepam wurden, nach Zusatz eines angemessenen Standards (entweder Diazepam oder Ro 7-9749), durch Flüssigkeits-Chromatographie (Elektronen-einfangdetektor) bestimmt (20, 20a).

[+] Tranxilium[R], Mack, Illertissen, West-Deutschland

VI. Gaschromatographische Analyse

Die anfänglich beschriebenen Methoden zur Analyse von Dmdz waren entweder mit äußerst genauen Reinigungsverfahren (15, 52, 38, 11) oder einer Säure-Hydrolyse zu einem Benzophenon-Derivat verbunden (53, 67, 28). In der Literatur wird aber auch angeregt, daß Dmdz durch ein einfaches Extraktionsverfahren analysiert werden könne (31, 8, 54, 14, 70, 47, 4, 30, 36). Im folgenden wird eine schnell durchzuführende und empfindliche Analyse von Dmdz dargestellt (21, 22).

Instrumentelle Voraussetzungen

Der Gaschromatograph* war mit einem 2-mCi ^{63}Ni-Elektronen-Einfang-Detektor ausgerüstet und arbeitete bei 320° "pulsed mode", mit einem Pulsintervall von 150 µsec. Als Reinigungsgas wurde ein Argon-Methan-Gemisch (95:5) mit einer Strömungsgeschwindigkeit von 80 ml/min verwendet. Der Detektor stand auf "range", 1' und "attenuation", 128'.
Als Säule diente eine Glasspirale von 1,8 m Länge, x 4 mm im Durchmesser. Sie war mit 3%igem OV-17,80-100-"mesh chromosorp WHP"** gefüllt. Als Trägergas wurde reines Helium mit einer Strömungsgeschwindigkeit von 50 ml/min benutzt. Die Säulentemperatur betrug 325°. Die Einstellung der Temperaturen unter Versuchsbedingungen: Injection port, 300°; Säule, 280°.

Versuchsdurchführung

In einem Benzol-Aceton-Methanol-Gemisch (80:15:5) wurden Stammlösungen aus Diazepam (DZ) und Dmdz 1 µg/ml nach

---

* = Modell Hewlett Packard 5750

** = Supelco, Inc., Bellefonte, Pa

"DE SILVA" (54) und "GREENBLATT" (21) hergestellt. DZ diente als innerer Standard; eine bestimmte Menge der DZ-Stammlösung (gewöhnlich 100-200 µl) füllten wir in konische, verschließbare 40ml-Zentrifugengläser. Die Lösung wurde dann bei 40° langsam eingetrocknet. Die Eichlösungen stellten wir durch Zugabe von mindestens 4 bekannten Konzentrationen (gewöhnlich 100, 200, 300 und 400 ng) Dmdz her und dampften sie ebenfalls bis zur Trockne ein. Jeder Eichprobe gaben wir 1 ml medikamentenfreies Kontrollserum zu. Zu den anderen Lösungen mit inneren Standard gaben wir 1 ml des zu bestimmenden Serum zu. In alle fertiggestellten Proben pipettierten wir 7,5 ml Benzol (mit einem Isoamyl-Alkohol-Anteil von 1,5 %) und mischten anschließend 60 Sekunden in einem Wirbelmixer. Bei 2.500 U/min zentrifugierten wir 10 min lang und übertrugen sodann gleiche Teile der organischen Schicht (~6 ml) in ein konisches 13ml-Zentrifugenröhrchen.
Im Anschluß dampften wir die organischen Auszüge bei 40° im Vakuum bis zur Trockne ein. Den Rückstand nahmen wir in 100-200 µl Toluol (mit einem Isoamyl-Alkohol-Gehalt von 15 %) auf. Davon wurden 1 - 2 µl in den Chromatographen injiziert. Die genannten chromatographischen Bedingungen ergaben folgende Retentionszeiten: DZ 2,5 min; Dmdz 3,5 min.

Berechnungen

Die Eichkurve wurde täglich neu erstellt; dabei wurde das Verhältnis der Peaks von Dmdz zu DZ in Relation zu der zu bestimmenden Dmdz-Konzentration der Eichproben gestellt.
Die Dmdz-Konzentration in den unbekannten Proben wurde durch die Standardkurve bestimmt, indem man das Verhältnis des Dmdz-Spitzenwertes zu dem des inneren Standards benutzte.

Ergebnisse und Diskussion

Reproduzierbarkeit und Genauigkeit der Methode

Die Recovery betrug 100 %. Der Variationskoeffizient für 72 identische Proben mit 25 ng Dmdz/ml erreichte 5,3 %. Die Nachweisgrenze liegt ungefähr bei 5 ng Dmdz/ml. Die Methode ermöglicht eine schnelle, reproduzierbare und genaue Bestimmung von Dmdz im Serum.. Es gibt keinen Anhalt dafür, daß Dmdz N-methyliert wird (21) und so im menschlichen Körper DZ gebildet wird. Chromatogramme von Serumproben ohne inneren Standard von Patienten, die kein Chlorazepat erhielten, wiesen keine meßbare Menge DZ auf, so daß DZ als geeigneter innerer Standard dienen konnte. Da wir diesen Standard der ursprünglichen biologischen Probe vor der Extraktion hinzufügten, erübrigten sich genaue volumetrische Messungen während der nachfolgenden Schritte.
Es zeigte sich, daß diese Methode gut zu pharmakokinetischen Untersuchungen von Dmdz im menschlichen Blut oder Plasma nach der Einnahme therapeutischer Mengen von Dikaliumchlorazepat anwendbar ist.

VII. Datenanalyse

Die folgenden kinetischen Variablen wurden für jede Versuchsperson analysiert: Höchste gemessene Dmdz-Serum-Konzentration, Zeitpunkt der höchsten Konzentration und die Fläche unter der 48-Stunden-Serumkonzentrationszeitkurve (AUC-48), die durch trapezoidale Annäherung bestimmt wurde. Dem unterschiedlichen Körpergewicht der Versuchspersonen wurde durch Multiplikation der Maximalkonzentrationen und der AUC-48-Werte mit dem Körpergewicht der jeweiligen Versuchspersonen Rechnung getragen, wodurch gewichtsnormalisierte Werte erhalten wurden (56), Tabelle 4.

Unterschiede der kinetischen Variablen zwischen den Versuchsgruppen wurden mittels Varianzanalyse bestimmt. Zusätzlich wurde simultan der Einfluß von fünf idendifizierbaren potentiellen Determinanten (nämlich Alter, Albumin-Serumkonzentration, Kreatinin-Serumkonzentration, Säuresekretionsstatus und das Vorhandensein einer Gastrektomie), (Tabelle 5), für jede der kinetischen Variablen mittels multipler Regressionsanalyse untersucht (22, 23, 25). Bei den jungen Kontrollpersonen gingen wir von einer normalen Säuresekretion aus; bei allen anderen Versuchspersonen wurde der Magensekretionsstatus nur dann in die Analyse aufgenommen, wenn die entsprechenden Daten bestimmt worden waren.

Tabelle 4:

lfd. Nr.	Initialen	max. Serumspiegel (ng/ml)	Zeitpunkt bis zum Erreichen des max. Serumspiegels (h)	Gewichtskorr. Fläche unter der Serum-Zeit-Kurve (µg/ml·h·kg)	Gewichtskorr. max. Fläche unter der Serum-Zeit-Kurve (µg/ml·kg)
	Versuchspersonen mit Billroth II-Operation				
2	E.M.	228.9	1.0	422.6	15222
4	D.T	209.0	1.5	493.27	16511
5	I.F.	253.1	1.5	397.86	16831
6	A.K.	239.2	0.75	385.05	12697
15	L.S.	198.4	1.0	408.05	12697
20	M.B.	171.8	6.0	360.65	10360
31	U.N.	194.9	2.0	392.73	14130
		* $\bar{x}$	2.2	400.7	15338
		S	1.7	66.7	2697
		SEM	0.5	21.1	853
	Ältere Kontrollpersonen				
14	P.F.	187.1	3.0	310.57	13901
16	H.H.	197.6	1.0	331.06	14919
27	A.W.	175.5	2.5	284.62	13338
36	H.R.	181.8	1.5	311.70	13508
202	S.H.	217.0	2.5	477.30	17794
203	P.S.	201.8	3.0	273.43	11503
204	C.H.	156.3	2.0	285.40	10269
206	T.D.	166.4	3.0	315.30	12896
		* $\bar{x}$	2.31	323.70	13516
		S	0.75	65.0	2250
		SEM	0.27	23.0	795

Tabelle 4: (Fortsetzung)

lfd. Nr.	Initialen	max.Serumspiegel (ng/ml)	Zeitpunkt bis zum Erreichen des max. Serumspiegels (h)	Gewichtskorr. Fläche unter der Serum-Zeit-Kurve (µg/ml·h·kg)	Gewichtskorr. max. Fläche unter der Serum-Zeit-Kurve (µg/ml·kg)
	Versuchsperson mit perniciöser Anämie				
32	B.A.	286.3	0.75	325.26	15204
	Versuchspersonen mit Billroth I-Operation				
1	K.M.	286.3	1.0	281.32	18609
30	E.O.	209.1	3.0	512.69	17355
33	L.F.	169.8	4.0	354.04	13244
	Junge Kontrollpersonen				
7	I.K.	414.1	2.0	719.87	26917
8	H.L.	346.1	1.5	700.83	26996
9	R.M.	268.3	1.5	274.54	13147
10	J.H.	341.0	1.0	597.11	27451
11	B.H.	300.0	1.5	311.75	14100
12	W.R.	305.6	0.5	498.58	20781
18	D.H.	432.6	0.75	551.85	28119
19	U.F.	302.3	0.75	266.28	18138
21	N.B.	445.9	0.75	546.65	28984
22	A.H.	308.5	2.0	526.89	20053
		*$\bar{x}$	1.1	602.5	26541
		S	0.56	89.4	2926
		SEM	0.23	36.5	1194

* = Legende Tabelle 2

Tabelle 5:

lfd. Nr.	Initialen	Alter	Albumin	Kreatinin	Magensäure norm.	Magensäure stim.	Gastrektomie
1	K.M.	68	3.40	1.2			x
2	E.M.	64	4.47	1.2			x
4	D.T.	36	5.60	0.8			x
5	I.F.	68	4.05	1.3			x
6	A.K.	52	4.95	0.9		x	x
7	I.K.	20	5.04	1.0			
8	H.L.	25	5.24	1.0			
9	R.M.	25	4.8	1.0			
10	J.H.	24	5.21	1.0			
11	B.H.	23	5.31	0.8			
12	W.R.	26	4.87	0.9			
14	P.F.	66	3.9	1.2	x	x	
15	L.S.	65	4.49	1.2		x	x
16	H.H.	50	4.55	0.9	x	x	
18	D.H.	23	5.52	0.9			
19	U.F.	22	5.01	0.7			
20	M.B.	41	4.59	0.9			x
21	N.B.	24	5.83	1.2			
22	A.H.	21	5.46	0.8			
27	A.W.	77	2.80	1.8	x	x	
30	E.O.	61	3.62	1.2	x	x	x
31	U.N.	44	3.37	1.3	x	x	x
32	B.A.	64	3.83	0.9			
33	L.F.	60	3.52	1.0			x
36	H.R.	58	4.99	0.9			
202	S.H.	72	3.74	0.89			
203	P.S.	72	4.10	1.03			
204	C.H.	75	4.33	0.9			
206	T.D.	62	4.3	1.2			

x = war vorhanden

VIII. Ergebnisse

Bei den 6 jungen Kontrollpersonen betrug die maximale Konzentration an Dmdz im Serum durchschnittlich 371 ng/ml. Sie wurde im Mittel 1,1 Stunden nach Verabreichung der Dosis (Tabelle 6, Abbildung 23) erreicht. Die gewichtsnormalisierte mittlere Fläche (WtN-AUC-48) betrug 603 µg/ml x h x kg. Bei der älteren Kontrollgruppe erreichte die maximale Dmdz-Konzentration im Mittel nur 185 ng/ml, und zwar 2,3 Stunden nach Verabreichung der Dosis (Tabelle 6, Abbildung 20, 21, 22).

WtN-AUC-48 war im Vergleich zur gesunden jungen Kontrollgruppe signifikant geringer und betrug im Mittel 324 µg/ml x h x kg. Die Befunde für die 10 Gastrektomiepatienten waren im wesentlichen identisch mit denen der älteren Kontrollgruppen (Tabelle 6, Abbildung 24, 25).

Die Unterschiede zwischen den drei Gruppen in den maximalen Plasmakonzentrationen an Dmdz (mit oder ohne Gewichtsnormalisierung) und der gewichtsnormalisierten WtN-AUC-48 waren hoch signifikant. Die Unterschiede waren offensichtlich auf die höheren Werte bei der jungen Kontrollgruppe zurückzuführen (Tabelle 6). Das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von Säure schien dabei die gewichtsnormalisierte Fläche WtN-AUC-48 nicht zu beeinflussen.

Tabelle 6:

Mittelwerte der wichtigsten Eigenschaften und der Analysenergebnisse

	junge Kontrollgruppe	ältere Kontrollgruppe	Gastrektomie-Patienten
Charakteristika			
Alter (Jahre)	23.7 (20 - 26)	66.5 (50 - 75)	55.9 (36 - 68)
Gewicht (kg)	70.3 (65.0 - 80.5)	72.8 (57.0 - 82.0)	71.1 (60.3 - 83.0)
Kinetik			
Höchste Dmdz Konzentration (ng/ml)	371 (268 - 433)	185 (156 - 217)	216 (170 - 286)
Gewichtskorrigierte Dmdz-Spitzenwerte (µg/ml x kg)	26.5 (13.1 - 29.0)	13.5 (10.3 - 14.9)	15.3 (10.4 - 18.6)
Zeit bis zum Erreichen des Spitzenwertes (h)	1.1 (0.5 - 2.0)	2.3 (1.0 - 3.0)	2.2 (0.75 - 6.0)
Gewichtskorrigierte Fläche unter der Serum-Zeitkurve (µg/ml x h x kg)	603 (499 - 720)	324 (273 - 477)	401 (281 - 513)

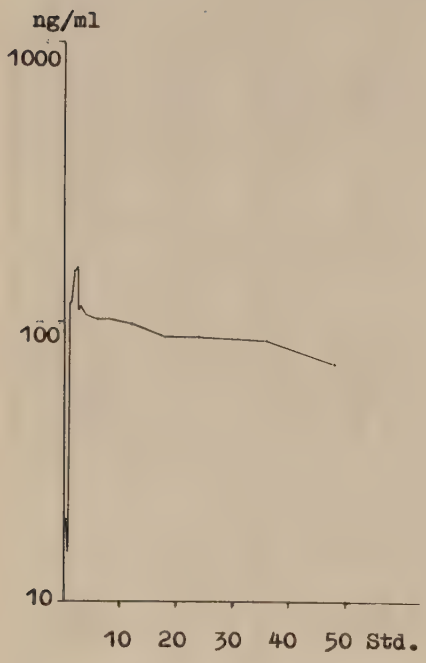

ng/ml
1000
100
10
10 20 30 40 50 Std.

Abb. 20:

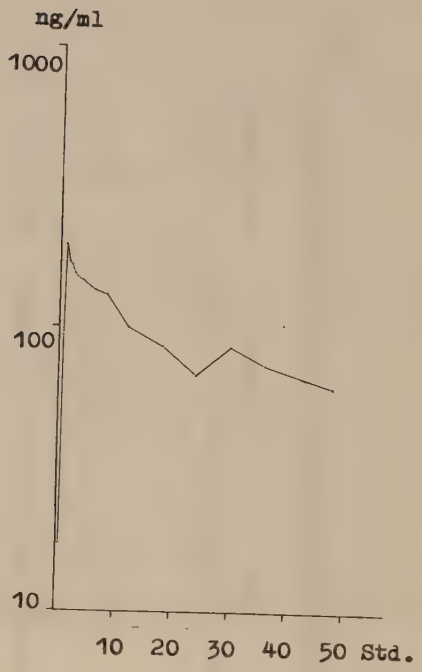

ng/ml
1000
100
10
10 20 30 40 50 Std.

Abb. 21:

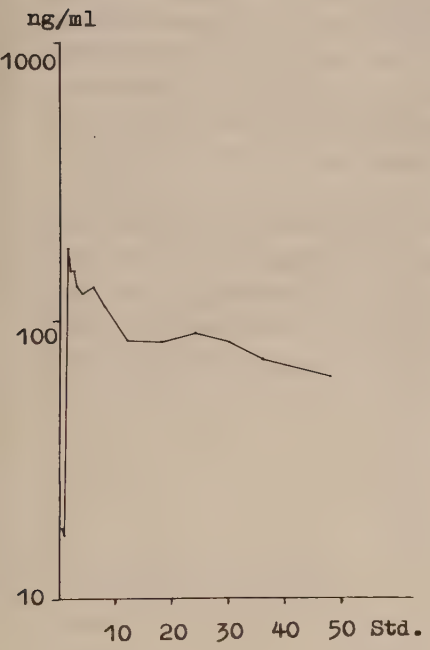

ng/ml
1000
100
10
10 20 30 40 50 Std.

Abb. 22:

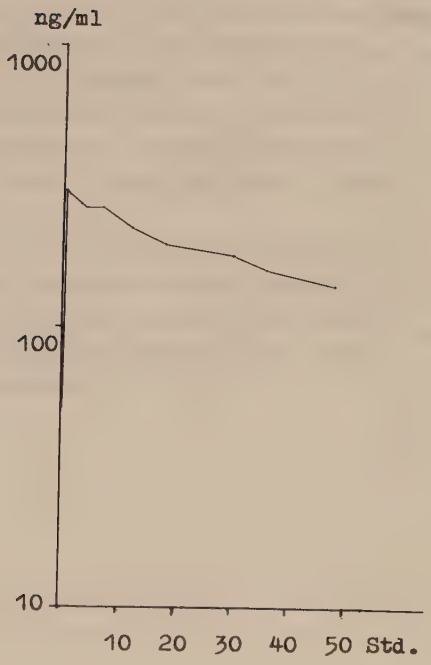

ng/ml
1000
100
10
10 20 30 40 50 Std.

Abb. 23:

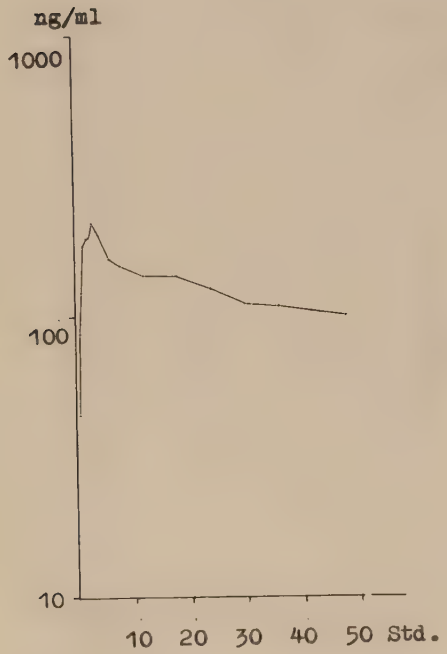

ng/ml
1000
100
10
10 20 30 40 50 Std.

Abb. 24:

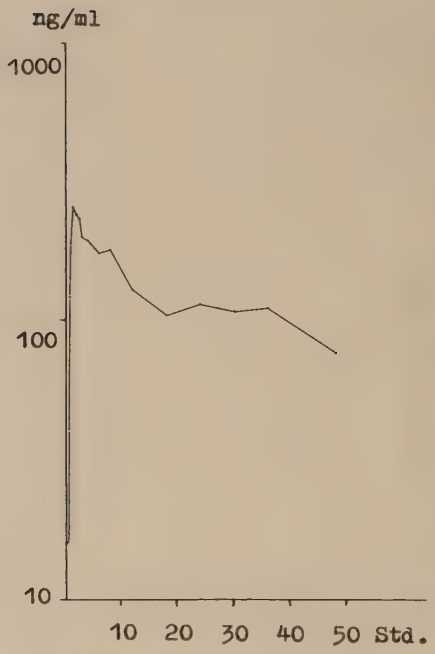

ng/ml
1000
100
10
10 20 30 40 50 Std.

Abb. 25:

Die multiple Regressionsanalyse ergab, daß das Alter die weitaus stärkste Determinante für gewichtsnormalisierte peak und WtN-AUC-48 war (Tabelle 7). Das Alter allein war für 68 bzw. 64 % der gesamten Variabilität verantwortlich. Die anderen vier untersuchten unabhängigen Faktoren trugen nur zu einem sehr geringfügigen Teil zur Varianz bei. Die standardisierten Regressionskoeffizienten zeigten ebenfalls an, daß das Alter bei weitem die einzige wesentliche Determinante war. Die fünf unabhängigen Variablen erklärten nur 21 % der gesamten Varianz, was den Zeitpunkt der maximalen Konzentration betrifft. Von diesen schien das Serum-Albumin die wichtigste zu sein.

Die gewichtsnormalisierte Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve der fünf weiblichen Versuchspersonen zeigt Abbildung 26. Der Wert für die Patientin mit perniciöser Anämie war im wesentlichen identisch mit denen von drei der vier normalen weiblichen Kontrollpersonen.

Tabelle 7:

Multiple Regressionsanalyse

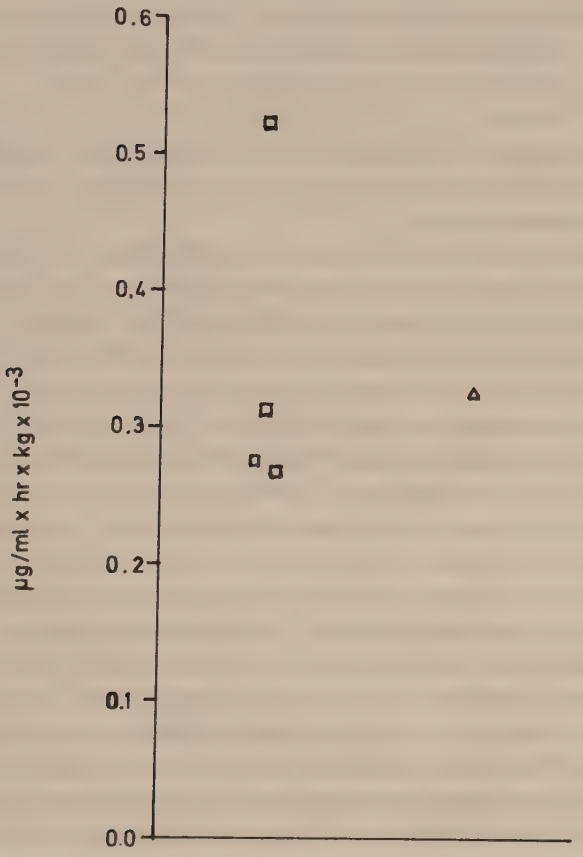
	Alter	Serum-Albumin	Serum-Kreatinin	Chirurgie	Magensäure-Status
1 g-Dmdz-Sp	-.833	.105	.271	.288	-.178
2 Z-E-Sp	.219	.712	.325	.077	.220
3 g-Fl-SZK	-.694	.092	.077	.120	.179

1 = gewichtskorrigierter Dmdz-Spitzenwert

2 = Zeit bis zum Erreichen des Spitzenwertes

3 = gewichtskorrigierte Fläche unter der Serum-Zeit-Kurve

Gewichtskorrigierte Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve weiblicher Versuchspersonen



□ = Kontrollpersonen

△ = Patientin mit perniciöser Anämie

Abb. 26:

IX. Diskussion

Der Einfluß einer Gastrektomie nach Billroth auf die Arzneimittelabsorption beim Menschen hängt vom jeweiligen Medikament ab. Bei Patienten mit einer Gastrektomie nach Billroth wurde eine verminderte Absorption von Nitrofurantoin, Sulfamethoxazol und Dephalexin beobachtet, während eine derartige Operation die Absorption von Ampicillin, Tetracyline und Digoxin nicht beeinflußt (3, 37, 46, 60, 41, 42, 49).

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluß einer Gastrektomie nach Billroth auf die Absorption von Dmdz nach der Gabe von DC untersucht.
Die Werte der maximalen Dmdz-Serum-Konzentration und der gewichtsnormalisierten Fläche WtN-AUC-48 lagen bei der Gruppe junger freiwilliger Versuchspersonen erheblich höher als bei den älteren Probanden ohne gastrointestinale Störungen. Ähnliche Unterschiede ließen sich zwischen den jungen freiwilligen Versuchspersonen und den Patienten, die sich zur Behandlung eines Magenulcus einer Billrothschen Gastrektomie unterzogen hatten, feststellen. Die ältere Kontrollgruppe und die Gastrektomiepatienten mit vergleichbarem Durchschnittsalter wiesen jedoch identische Werte auf. Somit scheint die Verminderung der AUC auf den Alterungsprozeß zurückzuführen zu sein und zwar unabhängig davon, ob eine Magenoperation vorausgegangen war oder nicht. Das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von Magensäure zeigte, wenn überhaupt, nur wenig Einfluß auf die Befunde. Die multiple Regressionsanalyse bestätigte diese Schlüsse insofern, als das Alter die Hauptdeterminante der gewichtsnormalisierten Fläche WtN-AUC-48 war. Der Magensäurestatus beeinflußte diese Faktoren sehr wenig.
Begrenzte Beobachtungen waren bei 5 weiblichen Personen möglich, von denen eine unter perniciöser Anämie bei völligem Fehlen von Magensäuresekretion litt. Die gewichtsnormalisier-

te Fläche WtN-AUC-48 war bei dieser Patientin fast identisch mit der bei 3 oder 4 normalen weiblichen Kontrollpersonen.

Die Befunde zeigen, daß eine normale Magensäuresekretion nach der oralen Gabe von DC für die Absorption von Dmdz keineswegs notwendig ist. Sogar bei Patienten, die überhaupt keine Magensäure produzieren, war das kinetische Verhalten von Dmdz im Blut im wesentlichen identisch mit dem, das bei Patienten ähnlichen Alters ohne gastrointestinale Krankheiten beobachtet wurde. Obwohl die in vitro-Umwandlung von DC zu Dmdz stark vom Vorhandensein von Säure abhängt (51, 43), ist die in vivo-Umwandlung trotz fehlender Magensäure möglich und kann eventuell an anderen Stellen des gastrointestinalen Trakts oder nach Absorption noch stattfinden.
Unterschiede der WtN-AUC-48-Fläche zwischen der jungen und der älteren Versuchsgruppe (mit oder ohne Operation) könnten auf einem reduzierten Ausmaß der Umwandlung von DC zu Dmdz bei der älteren Probandengruppe beruhen. Da jedoch die AUC auch vom Verteilungsvolumen beeinflußt wird, könnten die Unterschiede ebenso altersabhängige Unterschiede in der Verteilung von Dmdz widerspiegeln.

Frühere Studien lassen den Schluß zu, daß der Alterungsprozeß mit einer extensiveren Verteilung gewisser Benzodiazepine in Zusammenhang gebracht werden kann (32, 33, 24). Es ist ebenfalls interessant, daß die gewichtsnormalisierte Fläche WtN-AUC-48 bei jungen Frauen erheblich geringer war als bei jungen Männern. Dies könnte ebenfalls mit einer extensiveren Medikamentenverteilung bei Frauen zusammenhängen, wie sie für andere Benzodiazepine bereits nachgewiesen wurde.

X. Zusammenfassung

Es wird die Geschichte der Benzodiazepine sowie der Forschung über deren chemische Struktur dargestellt. Es wird ausführlich auf den Stoffwechsel und die Wirkungsweise der "minor tranquillizers" eingegangen sowie die überragende Stellung der Benzodiazepine innerhalb der Anxiolytica herausgestellt. Ausgehend von der Fragestellung, ob Natriumbikarbonat oder säurereduzierende Medikamente Geschwindigkeit und Ausmaß der Absorption von Desmethyldiazepam (Dmdz) vermindern, wird an 24 männlichen Versuchspersonen untersucht, ob die Absorption von Dmdz nach oraler Gabe von Dikaliumchlorazepat (DC) von der Quantität der vorhandenen Magensäure abhängig ist. Hierzu wurden Patienten mit einer Gastrektomie nach Billroth I oder Billroth II im Vergleich zu jungen und älteren Kontrollpersonen mit intaktem Gastrointestinaltrakt untersucht.
Nach Darstellung der Methodik wird ein rationell und einfach arbeitendes Verfahren der gaschromatischen Analyse zur Bestimmung von Dmdz im menschlichen Serum beschrieben.

Die nach diesem Verfahren gewonnenen Daten zeigten, daß die Absorption von Dmdz nicht von dem Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein von Magensäure abhängig ist. Es ergab sich vielmehr eine deutliche Korrelation zwischen dem Alter der Versuchspersonen und der Höhe des Dmdz-Serumspiegels. Dieses Resultat konnte auch durch die Ergebnisse der multiplen Regressionsanalyse bestätigt werden, so daß das Alter als sie weitaus stärkste Determinante für die Höhe des Dmdz-Spiegels angesehen werden muß. Es konnte festgestellt werden, daß obwohl die "in vitro"-Umwandlung von Dmdz in besonderem Maße vom Vorhandensein von Säure abhängig ist, die "in vivo"-Umwandlung von DC zu Dmdz trotz fehlender Magensäure ablaufen kann.

Inwieweit die gefundenen Ergebnisse auf einem reduzierten Ausmaß der Umwandlung von DC zu Dmdz beruhen oder ob andere Faktoren (extensivere Medikamentenverteilung der Benzodiazepine im Alter - altersabhängige Unterschiede in der Verteilung von Dmdz) hierfür verantwortlich sind, müssen weitere Untersuchungen zeigen.

XI. Literatur

1. ABRUZZO, C.W., M.A. BROOKS, S. COTLER, S.A. KAPLAN:
Differential pulse polography assay procedure and in vitro biopharmaceutical properties of dipotassium cloracepate.
J. Pharmacokinet. Biopharm. 4, 29 - 41, 1976

2. ABRUZZO, C.W., T. MACASIEB, R. WEINFELD, J.A. RIDER, S.A. KAPLAN:
Changes in the oral absorption characteristics in man of dipotassium chlorazepate at normal and elevated gastric pH.
J. Pharmacokinet. Biopharm. 5, 377 - 390, 1977

3. ANTONIOLI, J.A., J.L. SCHELLING, E. STEININGER, G.A. BOREL:
Effect of gastrectomy and of an anticholinergic drug on the gastrointestinal absorption of a sulfonamide in man.
Int. J. Clin. Pharmacol. 5, 212 - 215, 1971

4. ARNOLD, E.:
Acta Pharmacol. Toxicol. 36, 335, 1975

5. AUWERS v., K. and F. v. MEYENBURG:
Chem. Ber. 24, 2370, 1891

6. AUWERS v., K.:
Chem. Ber. 57, 1723, 1924

7. BERGER, F.M. and B.J. LUDWIG:
In: Psychopharmacological Agents, Vol. 1, p. 103.
Ed.: M. Gordon, Academic Press, New York 1964

8. BERLIN, A., B. SIWERS, S. AGURELL, A. HIORT, F. SJOQVIST and S. STRÖM:
Clin. Pharmacol. Ther. 13, 733, 1972

9. BISCHLER, A.:
Chem. Ber. 26, 1891, 1901, 1893

10. BORLAND, R.G., A.N. NICHOLSON:
Immediate effects on human performance of a 1,5-benzodiazepine (Clobazepam) compared with the 1,4-benzodiazepines, Chlordiazepoxide hydrochloride and Diazepam.
Brit. J. clin. Pharm. 2, p. 215 - 221, 1974

11. BRANDT, R.:
Arzneim. Forsch. 26, 454, 1976

12. DZIEWONSKI, K. and L.H. STERNBACH:
Bull. Intern. Acad. Polonaise. Classe Sci. Math. Nat., Ser. A, 333, 1935; Chem. Abstr. 30, 2971, 1936

13. DZIEWONSKI, K. and L.H. STERNBACH:
Bull. Intern. Acad. Polonaise. Classe Sci. Math. Nat., Ser. A, 333, 1935; Chem. Abstr. 30, 2971, 1936

14. GAMBLE, J.A.S., R.A.E. ASSAF, J.S. MACKAY, M.S. KENNEDY and P.J. HOWARD:
Anaesthesia 30, 159, 1975

15. GARATTINI, S., F. MARCUCCI and E. MUSSINI:
In: "Gas Chromatography in Biology and Medicine".
Ed.: R. Porter, J & A Churchill Ltd., London, England, p. 161, 1969

16. GORDON, M.:
In: Psychopharmacological Agents, vol. 11, p. 1.
Ed.: M.Gordon, Academic Press, New York 1967

17. GREENBLATT, D.J., R.I. SHADER:
Benzodiazepines in Clinical Practice.
New York, Raven Press, 1974

18. GREENBLATT, DJ., R.I. SHADER:
Pharmacotherapy of anxiety with benzodiazepines and ß-adrenergic blockers.
In: Psychopharmacology: A Generation of Progress.
Edited by M.A. Lipton, A. DiMascio, K.F. Killam. New York, Raven Press, pp 1381 - 1389, 1978

19. GREENBLATT, D.J., R.I. SHADER:
Pharmacokinetic understanding of antianxiety drug therapy.
South Med. J. 71 (Suppl. 2), 2 - 9, 1978

20. GREENBLATT, D.J.:
Determination of desmethyldiazepam in plasma by electron-capture GLC: application to pharmacokinetic studies of clorazepate.
J. Pharm. Sci. 67, 427 - 429, 1978

20a. GREENBLATT, D.J.:
Simultaneous gas chromatographic analysis of diazepam and its major metabolite, desmethyldiazepam, with use of double internal standardization.
Clin. Chem. 24, 1838 - 1841, 1978

21. GREENBLATT, D.J., R.J. SHADER:
N. Engl. J. Med. 291, P. 1011 - 1239, 1974

22. GREENBLATT, D.J., J.S. HARMATZ, D.R. STANSKI, R.I. SHADER, K. FRANKE, J. KOCH-WESER:
Factors influencing blood concentrations of chlordiazepoxide: a use of multiple regression analysis.
Psychopharmacology 54, 277 - 282, 1977

23. GREENBLATT, D.J., M.D. ALLEN, J.S. HARMATZ, B.J. NOEL, R.I. SHADER:
Correlates of outcome following acute glutethimide overdosage.
J. Forensic Sci. 24, 76 - 86, 1979

24. GREENBLATT, D.J., M.D. ALLEN, A. LOCNISKAR, R.I. SHADER:
Age, sex, and diazepam kinetics.
Clin. Pharmacol. Ther. 25, 227, 1979

25. GREENBLATT, D.J., R.I. SHADER, K. FRANKE, D.S. MacLAUGHLIN, B.J. RANSIL, J. KOCH-WESER:
Kinetics of intravenous chlordiazepoxide: sex difference in drug distribution.
Clin. Pharmacol. Ther. 22, 893 - 903, 1977

26. HAASE, H.J.:
Psychopharmakotherapie in der Klinik.
Klinikarzt 8, 433 - 439, 1979

27. HAASE, H.J.:
Therapie mit Psychopharmaka und anderen psychotropen Medikamenten.
Schattauer, Stuttgart 1972

28. HOFFMAN, D.J. and A.H.C. CHUN:
J. Pharm. Sci. 64, 1668, 1975

29. HOLLISTER, L.E.:
Clinical use of psychotherapeutic drugs II: Antidepressant and antianxiety drugs and special problems in the use of psychotherapeutic drugs, Drugs 4, 361 - 410, 1972

30. HOWARD, A.G., G. NICKLESS and D.M. HAILEY:
J. Chromatogr. 90, 325, 1974

31. KANGAS, L., A. PEKKARINEN, C. SOURANDER and E. RAIJOLA:
Ann. Clin. Res., Suppl. 11, 6. 12, 1974

32. KLOTZ, U., P. MÜLLER-SEYDLITZ:
Altered elimination of desmethyldiazepam in the elderly.
Br. J. Clin. Pharmacol. 7, 119 - 120, 1979

33. KLOTZ, U., G.R. AVANT, A. HOYUMPA, S. SCHENKER, G.R. WILKINSON:
Effects of age and liver disease on the disposition and elimination of diazepam in adult man.
J. Clin. Invest. 55, 347 - 359, 1975

34. KUSCHINSKY, G., H. LÜLLMANN:
Lehrbuch der Pharmakologie und Toxilogie, S. 245 - 246, Stuttgart 1978

35. KUSCHINSKY, K.:
Zum zellulären Wirkungsmechanismus von Neuroleptika.
Dtsch. med. Wschr. 100, 1405, 1975

36. MacLEOD, S.M., H.G. GILES, G. PATZALEK, J. THIESSEN and E.M. SELLERS:
In: "Currents in Alcoholism", vol. 1, F.A. Seixas, Ed.: Grune & Stratton, New York, N.Y., p. 295, 1977

37. LODE, H., D. FRISCH, P. NAUMANN:
Orale Antibiotikatherapie bei magenresezierten Patienten.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 79, 837 - 839, 1973

38. MORSELLI, P.L., N. PRINCIPI, G. TOGNONI, E. REALI, G. BELVEDERE, S.M. STANDEN and F. SERENI:
J. Perinat. Med. 1, 133, 1973

39. MUTSCHLER, E:
Tranquilizer aus pharmakologischer Sicht.
Patient Care, Sonderausg. 1a, 39 - 43, 1979

40. MUTSCHLER, E.:
Arzneimittelwirkungen. WVG, Stuttgart 1970, 1. Aufl.

41. OCHS, H.R., G. BODEM, G. KODRAT, B. SAVIC, M.P. BAUR:
Biologische Verfügbarkeit von Digoxin bei Patienten mit und ohne Magenresektion nach Billroth II.
Dtsch. Med. Wschr. 100, 2430 - 2434, 1975

42. OCHS, H.R., D.J. GREENBLATT, H.J. DENGLER:
Absorption of oral tetracycline in patients with Billroth-II gastrectomy.
J. Pharmacokinet. Biopharm. 6, 295 - 302, 1978

43. RAIHLE, J.A., V.E. PAPENDICK:
Clorazepate dipotassium.
In: Analytical Profiles of Drug Substances, vol. 4. Edited by K. Florey, New York, Academic Press, pp. 92 - 112, 1975

44. RANDALL, L.O.:
In: Dis. nerv. Syst., vol. XXI, sec. 2, suppl., p. 7, March 1960; ibid. vol. XXII, sec. 2, suppl., p. 7, January 1961

45. RIED, W. and P. STAHLHOFEN:
Chem. Ber. 87, 1814, 1954

46. RITTER, U.:
Agastrische Dystrophie.
Langenbecks Arch. Chir. 325, 458 - 461, 1969

47. ROBIN, A., S.H. CURRY and R. WHELPTON:
Psychol. Med. 4, 388, 1974

48. SCHLITTLER, E. and A.J. PLUMMER:
In: Psychopharmacological Agents, Vol. 1, p. 9, Ed.: M. Gordon, Academic Press, New York 1964

49. SCHMID, E., H. SCHAUDIG, C. MEYTHALER, O. BÖKENKAMP:
Zur Resorption von Nitrofurantoin bei Magenresezierten.
Z. Gastroenterol. 4, 276 - 278, 1966

50. SHADER, R.I., A. GEORGOTAS, D.J. GREENBLATT, J.S. HARMATZ, M.D. ALLEN:
Impaired adsorption of desmethyldiazepam from clorazepate by magnesium aluminum hydroxide.
Clin. Pharmacol. Ther. 24, 308 - 315, 1978

51. SHADER, R.I., D.J. GREENBLATT:
Clinical implications of benzodiazepine pharmacokinetics.
Am. J. Psychiatry 134, 652 - 656, 1977

52. DeSILVA, J.A.F. and C.V. PUGLISI:
Anal. Chem. 42, 1725, 1970

53. DeSILVA, J.A.F., M.A. SCHWARTZ, V. STEFANOVIC, J. KAPLAN and L.D. ARCONTE:
Anal. Chem. 36, 2099, 1964

54. DeSILVA, J.A.F., I. BEKERSKY, C.V. PUGLISI, M.A. BROOKS and R.E. WEINFELD:
Anal. Chem. 48, 10, 1976

55. SNYDER, S.H.:
Perspectives in Neuropharmacology.
Oxford University Press, New York 1972

56. SOKOL, G.H., D.J. GREENBLATT, B.L. LLOYD, A. GEORGOTAS, M.D. ALLEN, J.S. HARMATZ, T.W. SMITH, R.I. SHADER:
Effect of abdominal radiation therapy on drug absorption in humans.
J. Clin. Pharmacol. 18, 388 - 396, 1978

57. STEMPEL, A., E. REEDER and L.H. STERNBACH:
J. org. Chem. 30, 4267, 1965

58. STERNBACH, L.H.:
The benzodiazepin story, Progress in Drug Research Vol. 22, S. 229 - 264, 1978 Basel, Stuttgart

59. STERNBACH, L.H., S. KAISER and E. REEDER:
J. Am. chem. Soc. 82, 475, 1960

60. STERNBACH, L.H., L.O. RANDALL and S. GUSTAFSON:
In: Psychopharmacological Agents, Vol. 1, p. 137.
Ed.: M. Gordon, Academic Press, New York 1964

61. STERNBACH, L.H. and L.O. RANDALL:
CNS Drugs, Symposium Regional Res. Laboratory, Hyderabad, India, p. 53. Council of Scientific and Industrial Res., New Delhi, India 1966

62. STERNBACH, L.H., L.O. RANDALL, R. BANZINGER and H. LEHR:
In: Medicinal Research Series, vol. 2, p. 237.
Ed.: A. Burger, Marcel Dekker, Inc., New York 1968

63. STERNBACH, L.H. and E. REEDER:
J. org. Chem. 26, 1111, 1961

64. STERNBACH, L.H.:
US Pat. 2, 893, 992 (7July 1959)

65. STERNBACH, L.H., R.I. FRYER, W. METLESICS, E. REEDER, G. SACH, G. SAUCY and A. STEMPEL:
J. org. Chem. 27, 3788, 1962

66. STOFFELS, G., J. KRAUTHEIM, O. SCHREIBE, E. SCHMID:
Die Ausscheidung von Nitrofurantoin mit dem Harn nach Applikation eines neuen dragierten Handelspräparates.
Arznm. Forsch. 18, 360 - 362, 1978

67. VIALA, A., J.P. CANO, C. DRAVET, C.A. TASSINARI and J. ROGER:
Psychiatr. Neurol. Neurochir. 74, 153, 1971

68. VOHRA, J., G.D. BURROWS:
Cardiovascular complications of tricyclic antidepressant overdosage.
Drugs 8, 432, 1974

69. ZBINDEN, G., L.O. RANDALL:
Pharmacology of benzo-diazepines; Laboratory and clinical correlation.
Advanc. Pharmacol. 5, 213 - 291, 1967

70. ZINGALES, I.A.:
J. Chromatogr. 75, 55, 1973

Herrn Priv.-Doz. Dr. H.R. Ochs möchte
ich für die Überlassung des Themas und
die freundliche Unterstützung bei der
Erstellung dieser Arbeit herzlichst
danken.

XII. Lebenslauf

Am 5. Juni 1948 wurde ich als einziges Kind des Apothekers und Lebensmittelchemikers Dr. Gerhard Hollatz und dessen Ehefrau Dorothea, geb. Friedrichs, in Berlin/Charlottenburg geboren.
Vom April 1954 bis Mitte des Jahres 1956 besuchte ich die Volksschulen Dortmund Süd und Loheland bei Fulda.
Meine Grundschulzeit beendete ich in der Volksschule Bonn/Kessenich, da wir nach Bonn verzogen waren.
1959 kam ich auf das Friedrich-Ebert Gymnasium in Bonn. Diese Schule verließ ich 1963, da ich zu dieser Zeit den Anforderungen eines Gymnasiums aus gesundheitlichen Gründen nicht gewachsen war. Nach dem Volksschulabschluß, den ich auf der Paul-Gerhard Volksschule in Bonn erlangte, wechselte ich auf das Evangelische Aufbaugymnasium in Herchen an der Sieg über, wo ich im Juni 1969 die Reifeprüfung ablegte.
Im September 1969 begann ich die Ausbildung als Apothekerpraktikant, die ich im September 1971 mit der pharmazeutischen Vorprüfung abschloß.
Im Oktober 1971 nahm ich in Bonn das Chemiestudium auf, das ich nach zwei Semestern abbrechen mußte, da ich zur Ableistung meiner Bundeswehrzeit vom Oktober 1972 bis Dezember 1973 einberufen wurde.
Im April 1974 begann ich an der Universität Bonn das Studium der Zahnheilkunde. Nach bestandener naturwissenschaftlich-zahnärztlicher und zahnärztlicher Vorprüfung legte ich im Juli 1979 das Staatsexamen in Bonn ab.
Zur Zeit bin ich als Assistent in einer freien Zahnarztpraxis in Königswinter/Ittenbach beschäftigt.